



TRABAJO FIN DE GRADO

# EFECTO PROTECTOR DE LA MELATONINA EN EL CÁNCER DE MAMA: ¿SE PUEDE CONSIDERAR LA LUZ NOCTURNA UN FACTOR DE RIESGO?

Protective effects of melatonin in breast cancer: is  
light-at-night a risk factor?

Autora: Alba Otero Sampedro

Director: Carlos Manuel Martínez Campa

Grado en Enfermería. Facultad de Enfermería

Universidad de Cantabria

Junio 2019

## **AVISO RESPONSABILIDAD UC**

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA.....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
CÁNCER DE MAMA.....	7
1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA .....	7
2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA .....	9
2.1. Factores de riesgo relacionados con la mujer.....	9
2.1.1. Factores de riesgo no modificables.....	9
2.1.2. Factores de riesgo modificables.....	10
2.2. Factores protectores relacionados con la mujer.....	11
2.3. Factores de riesgo relacionados con el hombre .....	11
3. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	11
3.1. Prevención primaria .....	12
3.2. Prevención secundaria .....	12
3.2.1. Autoexploración mamaria.....	12
3.2.2. Mamografía.....	12
3.2.3. Exploración clínica.....	13
3.3. Prevención terciaria .....	13
4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	14
4.1. Tratamiento locorregional .....	15
4.1.1. Cirugía.....	15
4.1.2. Radioterapia .....	15
4.2. Tratamiento sistémico.....	16
4.2.1. Quimioterapia .....	16
4.2.2. Hormonoterapia.....	16
LA MELATONINA .....	19
1. Historia .....	19
2. Anatomía funcional .....	19
3. Síntesis, secreción, transporte y eliminación.....	20
4. Mecanismo de acción.....	21
5. Funciones generales.....	22
6. Mecanismos de los efectos antitumorales de la melatonina .....	23
6.1. Propiedades SERM y SEEM de la melatonina.....	24
6.1.1. Propiedades SERM de la melatonina .....	24
6.1.2. Propiedades SERM de la melatonina .....	25
6.2. Aplicaciones de la melatonina con la quimioterapia y la radioterapia .....	27

¿SE CONSIDERA LA LUZ UN AGENTE CARCINÓGENO EN EL CÁNCER DE MAMA? .....	28
CONCLUSIONES .....	30

## RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer y una de las principales causas de mortalidad. En sus inicios, la mayor parte de los tumores mamarios presentan un crecimiento dependiente de los estrógenos sintetizados en el ovario. Por lo tanto, en el tratamiento de este tipo de tumores se utilizan moléculas capaces de inhibir la síntesis y la acción de los estrógenos, como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa. La melatonina es una hormona que se sintetiza en la glándula pineal y alcanza su pico máximo en plasma en mitad de la noche. Su principal función es regular los ritmos circadianos. Otras funciones de la melatonina son la capacidad de modular el sistema inmunitario, actuar como anti-oxidante, o tener un papel protector en el sistema cardiovascular. Además, existen numerosos estudios que afirman que la melatonina posee acciones oncostáticas, protegiendo así contra el inicio y la progresión del cáncer mamario hormono-dependiente, debido a su capacidad antiestrógenica.

En esta revisión bibliográfica, se ha recopilado la información existente acerca de las acciones de la melatonina en el cáncer de mama dependiente de estrógenos. Al mismo tiempo, hemos recogido la información existente sobre los ensayos realizados (aún no suficientes), que sugieren que esta hormona puede tener efectos beneficiosos para el paciente cuando es administrada en el tratamiento del cáncer de mama combinada con otras terapias convencionales (quimioterapia y radioterapia). Por último, también se recogen los estudios que proponen que la luz puede tener efectos carcinógenos sobre las mujeres que trabajan en turnos de noche durante años, ya que la exposición a la luz artificial durante la noche impide la secreción adecuada de melatonina nocturna y por lo tanto, ésta indolamina no puede frenar el efecto proliferativo del estradiol sobre las células tumorales.

Palabras Clave: Neoplasia de la mama, cáncer, estrógenos, melatonina, glándula pineal, luz durante la noche, transducción de señales.

### Abstract

Breast neoplasms are the most common types of cancer among women and one of the main causes of mortality. Most of newly diagnosed breast tumors are at their initial stages hormone-dependent, and estrogens, synthesized in the ovary, contribute to tumor genesis and progression. Therefore, in estrogen-responsive breast cancer, the use of drugs able to inhibit the synthesis of estradiol (aromatase inhibitors) or to block the estrogen receptor activity (tamoxifen) is indicated. Melatonin is the pineal gland hormone, with maximal nocturnal peak concentrations. Its main function is to act as a circadian synchronizer, but it also modulates the immune system, has antioxidant actions and protective effects in bone and cardiovascular system. Besides, many reports claim that melatonin is an oncostatic agent, impairing hormone-dependent breast cancer initiation and progression, mainly through its antiestrogenic actions.

In this state-of the-art review, our goal was to compile the knowledge about the oncostatic actions of the pineal hormone in hormone-dependent tumors and the findings suggesting that melatonin can have beneficial actions when applied in combination with radio- or chemotherapy. Finally, we reviewed the articles suggesting that light-at-night might have carcinogenic effects in woman in rotating night-shift work, since environmental light blocks melatonin secretion and thus, the inhibitory effects of the pineal hormone on estrogens synthesis would not be accomplished.

Key words: breast cancer, estrogens, melatonin, pineal gland, light-at-night, signal transduction.

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en revisar la información existente acerca de las principales acciones antitumorales que tiene la melatonina en relación con el cáncer de mama. Los objetivos específicos son:

- 1.- En primer lugar, realizamos una revisión del cáncer de mama donde se detallan la epidemiología, la etiología, la prevención y el tratamiento del mismo.
- 2.- A continuación, revisaremos los conocimientos existentes acerca de la melatonina. Se explica el origen, la síntesis, la secreción y las funciones generales, con el objetivo de describir las propiedades oncostáticas de la melatonina en el desarrollo y tratamiento del cáncer de mama. En este apartado también se recogen los resultados de ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes oncológicos.
- 3.- Por último, se han revisado los artículos que sugieren que la luz es un posible agente carcinógeno, relacionado a la vez con la melatonina e influyendo directamente en el cáncer de mama. Se recogen tanto datos epidemiológicos como experimentales.

## METODOLOGÍA

Para poder desarrollar este trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos científicas como Pubmed, Medline, Google Académico, Web of Science o Dialnet. Además, se han consultado artículos publicados en diversas revistas como International Journal of Molecular Sciences o Biomed Research International. También se han empleado otro tipo de recursos como páginas webs, tesis doctorales o el vademécum.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el responsable de constituir una importante causa de muerte en las mujeres de países desarrollados. En los últimos años, la incidencia de esta neoplasia maligna ha ido en aumento y actualmente se considera como la primera causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Su etiología es multifactorial, aunque en el 50% de los casos aparece de forma esporádica. El aumento de esta incidencia se debe a los cambios en el estilo de vida y al aumento de factores de riesgo como embarazos tardíos, obesidad, mala alimentación, el uso de terapia hormonal contraceptiva o la exposición a la luz durante los trabajos nocturnos.

La melatonina, es una hormona que es sintetizada y secretada por la glándula pineal, alcanzando sus máximos niveles durante la noche. Según los datos aportados por diferentes estudios realizados *in vivo* e *in vitro*, se llegó a la conclusión de que la melatonina es capaz de inhibir el crecimiento de los tumores mamarios dependientes de estrógenos. Por un lado, puede interferir en la transcripción del receptor de estrógenos y comportarse como un modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM). Por otro lado, también puede actuar como un modulador selectivo de enzimas estrogénicas (SEEM) regulando la producción del estradiol a través de las enzimas involucradas en esta síntesis, principalmente actuando sobre la aromatasas. Por este motivo, se considera que la melatonina tiene efectos anticancerígenos en muchas neoplasias malignas. Concretamente en esta revisión bibliográfica, se estudia en el cáncer de mama dependiente de estrógenos.

En la última década, existen varios informes que demuestran que los suplementos de la melatonina tienen efectos beneficiosos en la salud de aquellas mujeres que están siendo tratadas con radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, no son suficientes la cantidad de estudios para poder aplicar estos resultados en la práctica clínica.

Además, en esta revisión bibliográfica se plantea la idea de que la luz puede actuar como un agente carcinógeno en aquellas mujeres que trabajan durante la noche y que están expuestas a luz artificial durante largos periodos nocturnos.

# CÁNCER DE MAMA

## 1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Con la palabra cáncer se engloba un grupo numeroso de enfermedades caracterizadas por la proliferación anómala de células que han evolucionado de normales a tumorales, acumulando mutaciones, lo que les confiere la capacidad de dividirse, crecer y diseminarse sin control hacia cualquier parte del cuerpo. El cáncer está considerado como la primera causa de muerte a nivel mundial. Según los datos recogidos en los análisis estadísticos elaborados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012 se diagnosticaron 14 millones de nuevos casos anuales, de los cuales 8,2 millones llevaron a la muerte del paciente. La OMS ha estimado que, en las próximas dos décadas, el número de nuevos casos de cáncer aumentará hasta 22 millones de casos por año a nivel mundial [1].

En mujeres de países desarrollados y en los que se encuentran en vías de desarrollo, el tipo de cáncer más común es el mamario, que representa el 16% del total de todos los cánceres que se diagnostican en mujeres. El elevado número de casos de este tipo de cáncer en los países aún en fases menos avanzadas del desarrollo, puede ser debido a que el diagnóstico se realiza en estadios muy avanzados debido a la escasez de recursos y medios del país correspondiente. Además, también existen grandes diferencias entre las tasas de supervivencia a 5 años del cáncer entre diferentes países, de modo que en las naciones que tienen los ingresos más bajos la tasa es de aproximadamente un 40%, seguido de los países de ingresos medios con una tasa de un 60%, y por último, aquellos países desarrollados en Europa del Norte, América del Norte o Japón, que tienen las tasas más elevadas con un 80% [2,3].

Al igual que sucede a nivel mundial, el cáncer de mama también es el más frecuentemente diagnosticado entre las mujeres españolas. Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), los tumores mamarios suponen un 29% del total de todos los cánceres en nuestro país. En el año 2014, se diagnosticaron en España aproximadamente 26.000 casos de cáncer de mama, mientras que en el año 2015 los nuevos casos de este tipo de cáncer aumentaron hasta alcanzar la cifra de 27.747 [4]. A lo largo de los años, las cifras se han ido elevando progresivamente hasta alcanzar 32.825 diagnósticos en el año 2018, teniendo en cuenta ambos sexos y todas las edades, de los cuales 6.421 casos han llevado a la muerte del paciente. Como se puede deducir de los datos recogidos, la SEOM ha calculado que la incidencia en España ha ido aumentando paulatinamente un 2,3% al año. Hoy en día, se estima que una de cada ocho mujeres que llegue a los 85 años, desarrollará cáncer de mama en algún momento de su vida [4,5].

En nuestro país, la mayor parte de los diagnósticos se realizan en mujeres con una edad comprendida entre los 35 y los 80 años, existiendo un pico máximo entre los 45 y 65 años. Durante esos veinte años en la vida de la mujer, se produce el aumento de una serie de factores de riesgo relacionados como, por ejemplo, la disminución de hormonas femeninas (menopausia) que generalmente ocurre entre los 45 y 55 años. Otro factor que puede contribuir a explicar el pico máximo de diagnósticos en ese intervalo de edades es que las mujeres entre 45 y 65 años participan en mayor medida en programas de cribado para la detección precoz del cáncer de mama. Por ejemplo, en Cantabria, las mujeres residentes con edades comprendidas entre 50 y 69 años reciben una invitación para participar en el programa mediante la realización de mamografías con carácter bienal [6].

En lo que se refiere a la Comunidad Autónoma de Cantabria, según los datos del Observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), en el año 2018 se ha calculado una incidencia de 443 nuevos casos de esta neoplasia maligna por cada 100.000 habitantes. La mortalidad en



nuestra comunidad estimada para ese mismo año asciende a un total de 90 fallecidos por cada 100.000 habitantes. En la Figura 1, se puede observar la incidencia y la mortalidad según la edad correspondientes a Cantabria [7].

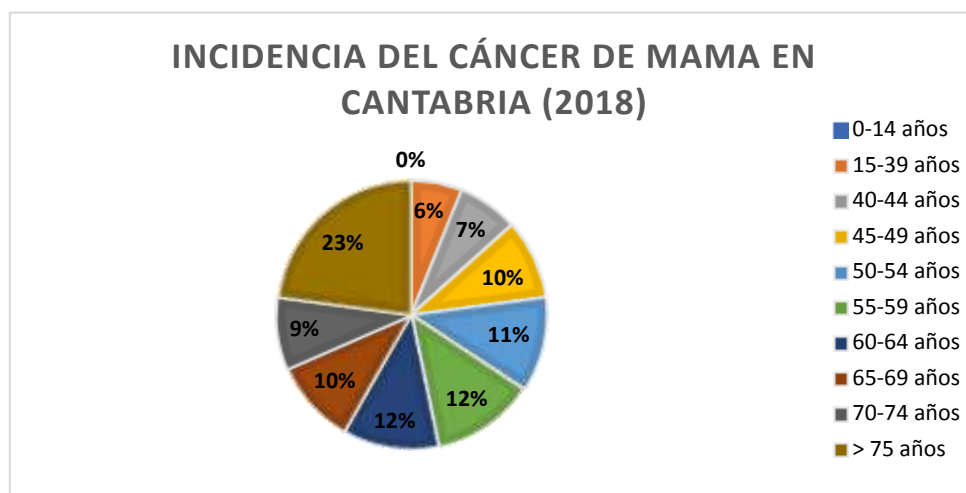


Figura 1. Nuevos casos de cáncer de mama (distribuidos por edades) en la Comunidad de Cantabria en el año 2018. Datos tomados de la SEOM.

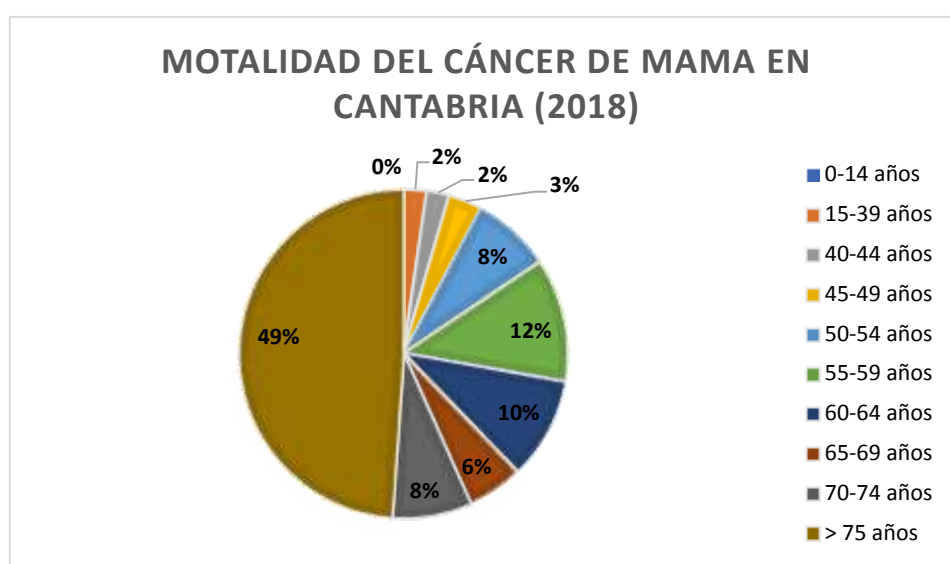


Figura 2. Número de fallecidos de cáncer de mama (distribuidos por edades) en la Comunidad de Cantabria en el año 2018. Datos tomados de la SEOM.

A nivel mundial, el cáncer de mama en hombres representa aproximadamente un 1% de todos los cánceres masculinos y causa el 0.1% de muertes [8]. Debido a que esta enfermedad se ha asociado mayoritariamente a las mujeres, es a éstas a las que se les proporciona más información y se les invita a llevar a cabo más actividades de prevención y promoción de la salud. Normalmente, los hombres con cáncer de mama acuden a la consulta cuando la enfermedad se encuentra en fases muy avanzadas. Además, el sexo masculino tiene una gran desventaja con respecto a las mujeres en cuanto al pronóstico de la enfermedad y es que, al tener muy poco tejido mamario, el tumor puede invadir rápidamente los ganglios linfáticos más cercanos. Por este motivo, el diagnóstico en los hombres suele ser tardío y mucho más desfavorable que en las mujeres [9,10].

## 2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

En la actualidad, la etiología de esta neoplasia maligna es multifactorial. Se han publicado numerosos estudios en los que se han investigado cuáles son los posibles factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición y desarrollo de esta enfermedad que constituye una importante amenaza para la salud de las personas. Sin embargo, alrededor del 50% de los nuevos casos diagnosticados parecen de naturaleza espontánea ya que pueden llegar a aparecer sin estar aparentemente ligados a ningún factor de riesgo [11,12]. Pese a todo, algunos parámetros que pueden favorecer la aparición del cáncer están bien caracterizados y entre ellos cabe destacar los siguientes:

### 2.1. Factores de riesgo relacionados con la mujer

Los factores de riesgo se clasifican en dos tipos. Por un lado, se encuentran aquellos factores que son inherentes al individuo y por lo tanto los consideramos no modificables como, por ejemplo, los factores genéticos, hereditarios y hormonales. Por otro lado, se encuentran los factores que si pueden ser modificados por el ser humano y que están relacionados con el ambiente y el estilo de vida.

#### 2.1.1. Factores de riesgo no modificables

Uno de los principales factores que se incluye dentro de los genéticos o hereditarios es el historial de antecedentes familiares de primer grado. Es decir, el riesgo de padecer este tipo de cáncer es 1,8 veces superior en aquellas mujeres sanas que tienen o han tenido un familiar de primer grado previamente diagnosticado, como por ejemplo, la madre, hermana, tía o hija. Aproximadamente, el 30% de las mujeres que tienen cáncer de mama, presentan al menos un familiar con diagnóstico previo para este tipo de tumor [11,12].

Otro factor genético importante es la historia o antecedentes personales de cáncer. Una mujer que previamente ha padecido cáncer de mama tiene mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en el otro pecho que otra mujer que nunca ha sido diagnosticada. Otro antecedente personal a considerar es la hiperplasia atípica de mama (benigna), que también incrementa el riesgo de padecer este tipo de tumor ya que altera el tejido mamario. [11,13]

También dentro de los factores genéticos, encontramos los genes BRCA1 y BRCA2. Las proteínas codificadas por estos genes actúan como supresores tumorales, siendo su función más relevante la participación en el proceso de reparación del ADN. Cuando existe una mutación o una delección en alguno de estos dos genes, dejan de realizar su función principal y como consecuencia, aumenta el riesgo de que se desarrolle un tumor mamario. Las mujeres que tienen este tipo de mutación hereditaria, tienen aumentada la posibilidad de desarrollar el tumor en un 80% en comparación con las mujeres no portadoras [8,11].

Dentro de los factores hormonales, destacan dos que son muy importantes y hacen que la mujer esté expuesta durante un mayor periodo de tiempo a los estrógenos, que como describiremos a continuación, juegan un papel muy importante en esta patología. Estos factores son, la menarquía (primera menstruación) temprana antes de los 12 años y la aparición de la menopausia (ausencia del periodo menstrual durante un año) tardía, es decir, después de los 55 años, lo que aumenta el tiempo de exposición a los estrógenos a lo largo de la vida. Se estima

que cada año de retraso de la menopausia incrementa en un 3% la posibilidad de desarrollar tumores mamarios [11].

Otros factores que se incluyen en los hormonales son los siguientes: mujeres nulíparas (es decir, no han dado a luz a ningún hijo), embarazos en edades avanzadas (mayores de 30 años), no alimentar al niño con lactancia materna, uso de anticonceptivos orales o uso de terapia hormonal sustitutiva (combinación de estrógenos y progesterona) en mujeres postmenopáusicas durante más de cinco años con el objetivo de reducir los signos y síntomas de este periodo (sofocos, prevención de la sequedad vaginal, prevención de la osteoporosis, y mejora la actividad sexual) [11,13].

Parece obvio que pertenecer al sexo femenino es el factor de riesgo más importante a la hora de padecer cáncer de mama. Esto puede ser explicado ya que las mujeres tienen habitualmente las glándulas mamarias más desarrolladas que los hombres y por tanto con mayor tejido, además de que están sometidas durante gran parte de la vida a la exposición a estrógenos y a la progesterona [12].

Uno de los últimos factores de riesgo no modificables es la raza. Según varios autores, las personas de raza blanca tienen más riesgo de padecer esta enfermedad que las de raza negra o las mujeres asiáticas. Sin embargo, el tipo de cáncer que se diagnostica en las mujeres de raza negra es mucho más agresivo, suele diagnosticarse en fases muy avanzadas, tiene mal pronóstico y están asociados a una mayor mortalidad [13].

#### 2.1.2. Factores de riesgo modificables

En el segundo gran bloque de factores de riesgo se encuentran los factores que si pueden ser modificados por el ser humano y que están fundamentalmente relacionados con el ambiente y el estilo de vida de las personas. En este segundo grupo destacan, el tipo de alimentación, la actividad física, el consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, el sobrepeso u obesidad y el sedentarismo.

Existen diferentes estudios que afirman que la dieta desempeña un papel muy importante en los tumores mamarios. Es recomendable disminuir el consumo de grasas ya que éstas incrementan la síntesis de estrógenos (el tejido adiposo es la principal fuente de estrógenos tras la menopausia), se deben evitar alimentos que estén fritos y los azúcares refinados. También es importante reducir la ingesta de carnes rojas y procesadas [14].

La obesidad incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas, a diferencia de las premenopáusicas para las cuáles no se han encontrado datos concluyentes que puedan establecer una correlación positiva. Sin embargo, muchos de estos tumores están causados por la obesidad sin tener en cuenta la edad de las mujeres. Por este motivo, es aconsejable mantener una dieta variada y equilibrada, y no abusar de un estilo de vida sedentario. Se recomienda a las mujeres realizar ejercicio físico un mínimo de dos horas a la semana, para reducir el riesgo de cáncer [12,15].

Las personas que toman alcohol a diario (de dos a cinco bebidas) tienen el doble de riesgo de padecer cáncer de mama, en comparación con las no bebedoras [12,16]. El consumo de tabaco u otras drogas perjudiciales para la salud también incrementan este riesgo.

Los trabajadores que desempeñan su jornada laboral por turnos, sobre todo por las noches, tienen mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer que aquellos que sólo trabajan por el día. Como explicaremos con posterioridad, este factor está relacionado con la producción de la melatonina. La melatonina es una hormona que participa en la sincronización de los ritmos circadianos, por ejemplo la regulación del ciclo del sueño, y que presenta su pico máximo de

producción durante la noche. Si las personas no siguen correctamente el ciclo de sueño-vigilia, por ejemplo por estar expuestas a la luz durante toda la noche, secretarán unos niveles muy bajos de esta hormona pineal lo que incrementa el riesgo de esta enfermedad ya que la melatonina actúa como un inhibidor de los efectos de los estrógenos en la mama [13].

## 2.2. Factores protectores relacionados con la mujer

Existen numerosos estudios que han señalado varios factores que contribuyen a prevenir la aparición del cáncer de mama. La multiparidad, el primer embarazo antes de los treinta años, la menarquía tardía o la ovariectomía premenopáusica, son algunos ejemplos.

La lactancia materna también se considera un factor protector (para la mujer lactante). Durante este periodo, los niveles de estrógenos se mantienen en valores por debajo de lo normal y por lo tanto las mujeres están menos expuestas a estas hormonas.

La práctica de al menos una hora diaria de ejercicio físico también está incluida en este tipo de factores. Cuando se realiza esta actividad, aumenta la masa muscular y se elimina masa adiposa, lo que como hemos descrito anteriormente contribuye a la disminución de los niveles de estrógenos.

En cuanto a la dieta, se recomienda aumentar el consumo de fibra obtenida a partir de las frutas, verduras, legumbres o cereales integrales, ya que entre otras, una de las funciones de la fibra consiste en eliminar aquellos estrógenos que ya no son útiles para el cuerpo. Además, es importante incluir el pescado en la dieta porque contiene ácidos grasos saturados omega 3 que inhiben o retrasan el crecimiento de las células cancerígenas [14].

## 2.3. Factores de riesgo relacionados con el hombre

En relación con el cáncer de mama masculino, los factores de riesgo que más destacan son los siguientes: los desórdenes hormonales (hiperestrogenismo y/o una deficiencia en la síntesis o acción de la testosterona), los antecedentes familiares (de primer o segundo grado) y las mutaciones de ciertos genes predisponentes (BRCA 1 y BRCA 2) [10].

# 3. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Como ya se ha explicado anteriormente, la incidencia del cáncer de mama en España ha ido aumentando progresivamente a lo largo de todos estos años. En la actualidad, esta enfermedad se sitúa como la segunda causa de muerte en nuestro país, ya que en las últimas dos décadas el número de nuevos casos de cáncer ha aumentado considerablemente, tanto en valores absolutos como relativos. Sin embargo, la tasa de supervivencia en España es muy alta y sigue aumentando significativamente año tras año, gracias a los avances terapéuticos y al diagnóstico temprano de la enfermedad.

A lo largo de los años, se han ido implantando unos programas de salud a nivel mundial que cuentan con una gran variedad de medidas efectivas contra esta enfermedad. La principal medida es la prevención, cuyo objetivo consiste en promover la salud y la seguridad de las personas evitando la aparición de un problema de salud o enfermedad. Dentro de la prevención, se pueden distinguir tres formas de ejercerla según el estadio de la enfermedad.

### 3.1. Prevención primaria

La prevención primaria se encarga de tratar de evitar en la medida de lo posible la aparición de la enfermedad o problema de salud. Su objetivo principal consiste en disminuir la incidencia, es decir, el número de nuevos casos de esta patología. Para ello, se proporcionan los medios necesarios para que las personas desarrollen ciertas capacidades, habilidades sociales y personales y así, puedan obtener un mayor control de su salud y sepan manejarla de la forma más adecuada. Esto se consigue mediante la educación y la promoción de la salud, implantando programas educativos donde se identifiquen los factores de riesgo y los factores protectores relacionados con la enfermedad [17,18].

### 3.2. Prevención secundaria

La prevención secundaria tiene como objetivo la detección precoz de la enfermedad, con el objetivo de que el tratamiento pueda aplicarse al principio del proceso de tal manera que se consiga impedir o retrasar el desarrollo de la enfermedad. En la detección primaria del cáncer de mama, se utilizan tres tipos de pruebas o exámenes [17].

#### 3.2.1. Autoexploración mamaria

La primera medida a recomendar a las mujeres dentro de la prevención secundaria es la autoexploración mamaria, un recurso muy útil con el que cuenta la mujer, pero del que hay que tener suficientes conocimientos para realizar correctamente la técnica. Mediante este examen, se puede llegar a diagnosticar precozmente más del 80% de los nódulos que aparecen en la mama [19]. No existen evidencias de que la autoexploración mamaria lleve a una reducción de la mortalidad, pero la detección temprana de una lesión tumoral implica un mejor pronóstico de la enfermedad y como consecuencia, las opciones de tratamiento que se utilizarán serán mucho menos agresivas y más eficaces que si el diagnóstico se llevase a cabo en fases más avanzadas [13,17,18].

Lo ideal sería que todas las mujeres mayores de 20 años, se autoexploren las mamas entre el quinto y el séptimo día después de cada ciclo menstrual, ya que antes de estas fechas, las mamas suelen estar mucho más hinchadas y doloridas. Las mujeres que se encuentran en la fase postmenopáusica deben realizar este examen una vez al mes. Es recomendable que siempre lo hagan el mismo día de cada mes, así no pierden la rutina y se habitúan a realizar este tipo de examen [20].

#### 3.2.2. Mamografía

Dentro de los Programas de Cribado o Pruebas de Screening, se utiliza una prueba diagnóstica que es la mamografía. Su objetivo principal consiste en establecer el diagnóstico de esta neoplasia maligna en sus fases más iniciales, con el fin de aumentar la calidad de vida y las opciones terapéuticas en las mujeres enfermas. Gracias a este estudio, lo que se pretende es disminuir la prevalencia y la mortalidad de la enfermedad [6].

Estos programas se conocen con el nombre de Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama, y comenzaron a desarrollarse en España en el año 1990, siendo Navarra la primera Comunidad Autónoma en implantarlos. Posteriormente, el resto de las Comunidades

Autónomas adoptaron este tipo de programa alcanzando una cobertura del 100% a los 9 años de su implantación.

En España, la edad de la población a la que va dirigida este programa de cribados es competencia de cada Comunidad Autónoma (CCAA). En nuestro país, la mayoría de las CCAA tienen incluidas en sus programas a aquellas mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 69 años, mientras que sólo siete de todas las CCAA amplían el rango de edad 10 años, entre los 45 y 69 años [Véase Tabla 1].

En concreto, la Comunidad Autónoma de Cantabria ofrece el cribado a mujeres de entre 50 y 69 años, realizando la prueba cada dos años y utilizando la técnica de doble proyección (cráneo-caudal y oblicua-mediolateral [21].

POBLACIÓN DIANA SEGÚN EL RANGO DE EDAD	COMUNIDADES AUTÓNOMAS
50 – 69	Andalucía, Aragón, Asturias, Cantabria, Cataluña, Extremadura, Galicia, Islas Baleares, Islas Canarias, Región de Murcia y País Vasco
45 - 69	Comunidad Valenciana, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Ceuta, Navarra, La Rioja y Melilla

Tabla 1. Pruebas de cribado según el rango de edad de los pacientes y Comunidades Autónomas.

La mamografía es una prueba diagnóstica que tiene más del 70% de efectividad. En el caso de aquellas mujeres mayores de 25 años y que tengan un riesgo genético descrito, se recomienda realizar la prueba anualmente. Por otro lado, las mujeres mayores de 40 años y que estén incluidas en los grupos de riesgo, también son candidatas para la realización de la prueba una vez al año [18,20].

### 3.2.3. Exploración clínica

Por último, la exploración clínica es el examen que realiza el médico mediante la inspección y la palpación una vez al año. Son candidatas las mujeres que se encuentran entre los 50 y 69 años, pero esta opción suele depender de la decisión que tome cada mujer [20].

### 3.3. Prevención terciaria

Ya en último lugar nos encontramos con la prevención terciaria, que se encarga del tratamiento y de la rehabilitación cuando la enfermedad ya está completamente instaurada, y se manifiesta con signos y síntomas propios de la misma. Lo que se pretende conseguir, es una buena adaptación por parte de las mujeres al tratamiento, reduciendo en la medida de lo posible el sufrimiento ocasionado por ésta [17,18].

## 4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Generalmente al comienzo de esta enfermedad, los tumores primarios de mama suelen ser hormono-dependientes. Es decir, las células de estos tumores tienen unos receptores nucleares (proteínas) que se unen a los estrógenos y son conocidos con el nombre de Receptores de Estrógenos positivos (RE). La génesis y la progresión del tumor dependen por tanto en gran medida de la acción de los estrógenos que tras su unión a su receptor específico desencadenan varios procesos en el interior de la célula mamaria, incluyendo la activación de vías de señalización y la transcripción génica entre otros.

Se distinguen dos tipos de RE. Los RE $\alpha$  que se distribuyen en el útero, endometrio, mama y ovario, mientras que los RE $\beta$  se encuentran en múltiples tejidos como, por ejemplo, en el útero, mama, ovario, próstata, epidídimo, testículo, hipófisis, riñón, hueso, Sistema Nervioso Central y timo. En la mayor parte de los tumores mamarios hormono-dependientes, es el RE $\alpha$  el subtipo de receptor que se encuentra sobre-expresado [22].

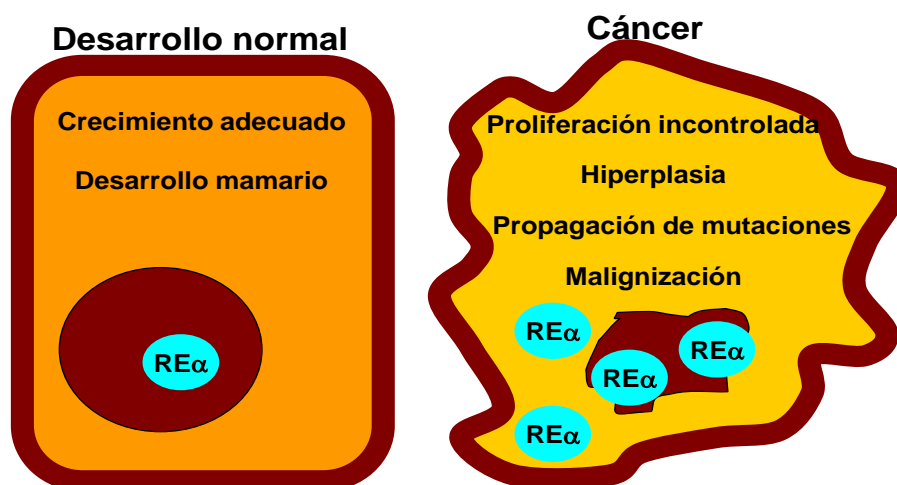


Figura 3. En la célula tumoral mamaria, generalmente hay niveles demasiado altos de receptor de estrógenos alfa, que actúa como un factor de transcripción, promoviendo la expresión génica y el crecimiento celular.

Los estrógenos se sintetizan gracias a la acción de una enzima llamada aromatasa, que controla la conversión de la testosterona en estradiol, y de la androstenediona en estrona. Ésta última, también se convierte en estradiol a través de la acción de otra enzima, la 17 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa. Cabe destacar que mientras que en la mujer pre-menopáusica la síntesis de estradiol tiene lugar principalmente en el ovario, tras el cese de la función folicular, los estrógenos se sintetizan en tejidos periféricos (como puede ser la grasa mamaria) a partir de los andrógenos de origen suprarrenal. Es decir, mientras que los niveles de estrógenos están aumentados en mujeres pre-menopáusicas (durante este periodo la aromatasa ejerce su función principal en las células de los ovarios, siendo éstos la principal fuente de estrógenos), a medida que aumenta la edad, la actividad de la aromatasa se encuentra distribuida en otros lugares debido a que las células del ovario van perdiendo su función. En mujeres postmenopáusicas, la aromatasa ejerce su función en el tejido graso, el músculo, el hígado o el folículo piloso, siendo éstos la principal fuente de estrógenos una vez que ha finalizado la menopausia [23].

Cuando el estradiol se une a los RE $\alpha$  se desencadenan una serie de funciones que dan lugar a la transcripción de genes que en general van a actuar como moléculas que estimulan el crecimiento y la división celular.

Cuanto más elevados se encuentren los niveles de estrógenos en el organismo, mayor será el crecimiento de las células tumorales y mayor será la tendencia a dividirse y diseminarse a otras partes del organismo. Como hemos dicho anteriormente, este tipo de cánceres dependientes de hormonas representa una gran mayoría, aunque también existen los tumores que son no hormono-dependientes.

El tratamiento de los tumores mamarios es multidisciplinar, valorándose cada caso por un comité oncológico. El tipo de tratamiento que recibe cada mujer depende del estadio en el que se encuentre el tumor (los estadios van del 0, es decir el tumor es aún muy pequeño: carcinoma in situ, y no ha diseminado, hasta el estadio IV, donde el tumor afecta a más de 10 ganglios linfáticos y ha diseminado a otras partes del organismo). Entre las opciones terapéuticas, se encuentra la terapia que se aplica directamente sobre la zona donde se encuentra el tumor (cirugía y radioterapia), y por otro lado, está otra opción que actúa a nivel sistémico y que incluye la quimioterapia y la hormonoterapia [24].

Según el tipo de tratamiento elegido, el mecanismo de acción del fármaco será distinto. En lo que se refiere a los fármacos con acción antiestrogénica (hormonoterapia), puede que la función principal de estas moléculas sea inhibir los efectos de los estrógenos cuando se unen a los RE  $\alpha$ , bien disminuir los niveles de esta hormona. Debido a la importancia de estos tratamientos hormonales, posteriormente serán desarrollados en mayor detalle.

#### 4.1. Tratamiento locorregional

##### 4.1.1. Cirugía

El principal objetivo de la cirugía es la extirpación del tumor. Existen diferentes opciones quirúrgicas que son valoradas en cada caso por los profesionales sanitarios dependiendo de las características del tumor.

La cirugía conservadora de la mama o mastectomía parcial consiste en extirpar el tumor y una pequeña parte del tejido circundante. En cambio, la mastectomía total, consiste en extirpar todo el tejido de la mama [24].

A la vez que se lleva a cabo la cirugía, se realiza una biopsia del ganglio linfático centinela (el primer ganglio linfático que se encuentran las células tumorales al intentar diseminarse a través de la linfa) y que proporciona información sobre el desarrollo de esta enfermedad. Si los ganglios centinelas no albergan células tumorales, entonces es probable que el cáncer no se haya diseminado, y no es necesario extraer más ganglios linfáticos [25].

##### 4.1.2. Radioterapia

Este tratamiento consiste en la utilización de altas dosis de radiaciones ionizantes directamente sobre la zona donde está localizado el tumor, cuyo objetivo principal es disminuir la recurrencia a nivel local. Generalmente, el objetivo de la radioterapia es dañar el ADN de las células cancerosas de tal manera que un ADN irreversiblemente dañado conduce a la muerte de la célula.



La radioterapia puede utilizarse como tratamiento neoadyuvante (es decir, antes de la cirugía) para intentar reducir el tamaño del tumor o bien después de la cirugía, como tratamiento adyuvante [26].

## 4.2. Tratamiento sistémico

### 4.2.1. Quimioterapia

Al igual que la radioterapia, la quimioterapia puede ser utilizada como tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía para reducir el tamaño y disminuir la recurrencia del tumor, o como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

Está demostrado que la combinación de varios fármacos en esta terapia es más efectiva que utilizar uno sólo. Este tratamiento es eficaz en enfermedades de avanzan rápidamente y en las que existe una hormonorresistencia.

Los agentes quimioterapéuticos más utilizados son las antraciclinas como la doxorrubicina (su mecanismo de acción consiste en intercalarse en el ADN impidiendo el avance de la enzima topoisomerasa II, necesaria para desenrollar el ADN en la transcripción y los taxanos, como el docetaxel que estimula el ensamblaje de los microtúbulos mitóticos impidiendo su despolimerización e impidiendo por tanto que las células tumorales no puedan llevar a cabo la mitosis [27].

### 4.2.2. Hormonoterapia

Esta terapia, también llamada tratamiento hormonal, se usa en mujeres cuyos cánceres son RE positivos, no siendo por tanto una opción a considerar en los tumores de mama RE negativos. Es decir, las células tumorales deben ser analizadas mediante inmunohistoquímica en la que se valora la existencia o no de receptor de estrógenos, del receptor de progesterona y de la proteína Her2/neu (un oncogén asociado a una tasa anormalmente alta de proliferación tumoral. Si el tumor no expresa ninguna de estas proteínas se considera triple negativo. Si por el contrario, expresa alguna de ellas, eso lo convierte en susceptible de ser tratado de manera específica. Por ejemplo, los tumores ER positivos, como describiremos a continuación, pueden tratarse con inhibidores del receptor de estrógenos [28].

El objetivo principal de la hormonoterapia consiste en actuar directamente sobre las hormonas y/o sus receptores correspondientes, que son responsables del crecimiento del tumor debido a la activación que sufre el receptor tras la unión con la hormona correspondiente. La forma de actuar de estos fármacos es diferente según la diana de los mismos. Algunos de ellos se encargan de bloquear la síntesis de hormonas disminuyendo de este modo los niveles de éstas, en este caso la síntesis de estrógenos. Otros fármacos, actúan directamente sobre los receptores de las células tumorales, inhibiendo su capacidad de activación [29].

En general, este tratamiento se suele utilizar durante cinco años como terapia adyuvante después de la cirugía para evitar una recidiva del tumor. Sin embargo, también se utiliza como terapia neoadyuvante combinada con otros tratamientos para intentar reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía [28].

Debido a que (como ya se ha mencionado) muchos tumores mamarios son estrógeno-dependientes, entre los fármacos de elección en la hormonoterapia, se encuentran los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), una variante de los anteriores con un efecto más acusado y específico: los antagonistas del receptor de estrógenos, y por

último, moléculas que son capaces de inhibir la síntesis de estrógenos (clasificadas por tanto SEEMs, es decir, moduladores selectivos de las enzimas estrogénicas) dentro de las cuales los más utilizados son los inhibidores de la aromatasa (que como hemos dicho convierte andrógenos en estrógenos).

Los Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), son compuestos que se unen a los receptores de estrógenos mediante una unión competitiva con los estrógenos, impidiendo que éstos ocupen su receptor. De esta manera, la unión del fármaco produce un cambio conformacional diferente en el receptor, que de esta manera ve inhibida su capacidad transcripcional.

Uno de los fármacos más importantes dentro del grupo de los SERMs es el Tamoxifeno, que se suele utilizar en mujeres premenopáusicas. Su función consiste en bloquear los RE de las células cancerosas de la mama. Suele ser muy eficaz en el tratamiento, pero su principal efecto secundario es que tiene el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio al cabo de unos años. Esto se debe a que dependiendo de la célula diana sobre la que actúen, pueden tener efecto antagonista como en la mama o, por el contrario, tener efecto agonista en el endometrio y a nivel óseo.

Otros fármacos pertenecientes a este grupo de los SERMs y estructuralmente relacionados con el tamoxifeno son el Raloxifeno y el Toremifeno [30,31].

Directamente emparentados con los SERMs están los antagonistas del RE; actúan como antagonistas puros de los receptores de estrógenos. Se suelen recurrir a ellos cuando las mujeres postmenopáusicas no han respondido o han respondido pobremente a tratamientos hormonales previos.

Un ejemplo es el Fulvestrant. Su acción es similar a los SERMs, se une a los receptores de estrógenos pero no tiene función agonista estrogénica. Además, se administra una vez al mes por vía intramuscular, mientras que el resto de los fármacos se deben administrar diariamente por vía oral. Por lo tanto, su principal ventaja frente al tamoxifeno estriba en que al contrario que éste, no incrementa el riesgo de cáncer de endometrio [27,28].

Dentro del grupo de los SEEMs encontramos los inhibidores de la aromatasa. Son compuestos que bloquean al mencionado enzima, que desempeña su función a nivel del tejido adiposo, el hígado o el músculo. En mujeres postmenopáusicas, la grasa es la principal fuente de estrógenos. Por este motivo, estos fármacos se encargan de bloquear a esta enzima en los adipocitos de la mama, inhibiendo de esta manera la producción de estrógenos.

Algunos ejemplos de estos inhibidores de la aromatasa son el Anastrozol y el Letrozol. En comparación con el tamoxifeno, estos fármacos tienen menor toxicidad y tienen menos riesgo de desencadenar cáncer de endometrio y trombos. Sin embargo, las mujeres que estén tomando estos medicamentos pueden tener rigidez, dolor en las articulaciones o adelgazamiento de los huesos, debido a la rápida disminución de los niveles de estrógenos. En ocasiones su uso puede ocasionar osteoporosis y en los casos más graves las pacientes que los toman pueden sufrir fracturas de huesos.

Otro ejemplo es el Exemestano, que se suele utilizar en mujeres que llevan tomando Tamoxifeno durante dos o tres años. Se ha demostrado que esta combinación SEEM-SERM es más eficaz que si se administra únicamente el Tamoxifeno [27,28].

Actualmente, la terapia hormonal se puede utilizar de distintos modos. Se puede utilizar como terapia neoadyuvante, en mujeres tras haberse sometido a una operación quirúrgica, o en mujeres en los que el cáncer ya se encuentra en estadios muy avanzados. Dependiendo del desarrollo del tumor mamario, los profesionales sanitarios deciden de qué manera combinar estos fármacos para conseguir la mayor eficacia posible. También es importante que tengan en cuenta si la mujer ya ha tenido la menopausia o no.

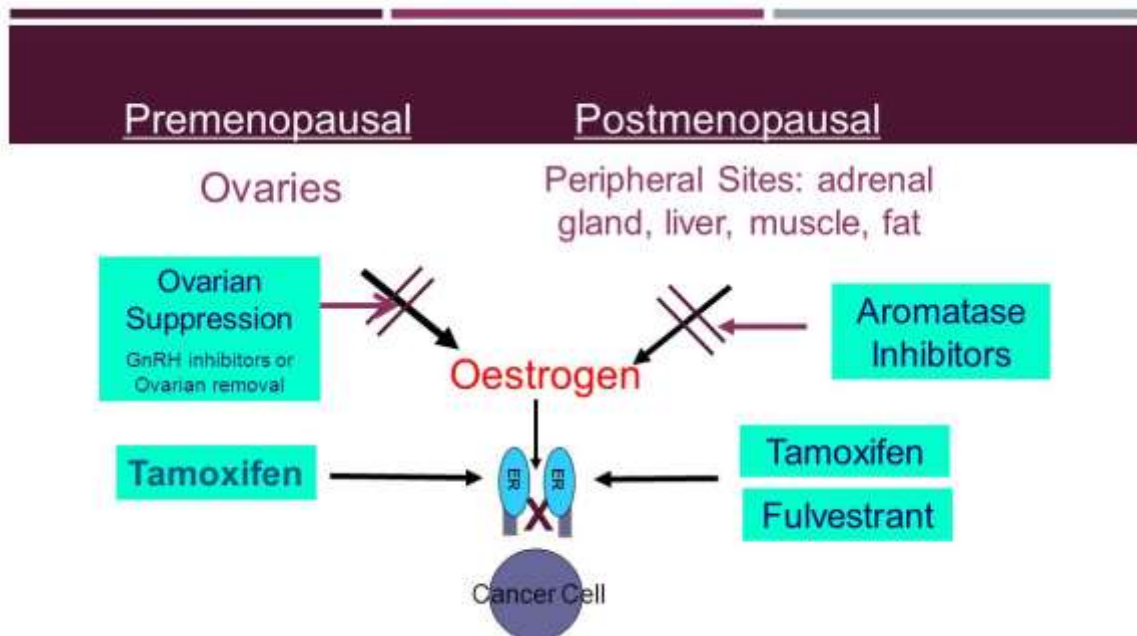


Figura 4. Acción principal de los diferentes fármacos utilizados en la terapia hormonal.

Existen varios estudios, que han demostrado que se puede prevenir el cáncer de mama en mujeres que tienen mayor riesgo de padecer esta enfermedad. El Instituto Nacional del Cáncer ha patrocinado dos de estos estudios. El Estudio de Prevención de Cáncer de Mama concluyó que aproximadamente en el 50% de mujeres postmenopáusicas que habían tomado Tamoxifeno durante 5 años, había disminuido el riesgo de sufrir cáncer de mama invasivo [32]. Los resultados de un Estudio aleatorizado del Tamoxifeno y del Raloxifeno, indicaron que el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que habían sido tratadas con Raloxifeno había disminuido un 38% [33]. Por último, tras seguir a varias mujeres durante un largo periodo de tiempo en el Estudio Internacional I de Intervención de Cáncer de Mama, se concluyó que en aquellas que habían tomado Tamoxifeno durante cinco años había disminuido la incidencia de padecer de nuevo cáncer de mama hasta 20 veces [34].

# LA MELATONINA

## 1. Historia

La melatonina es una hormona que se sintetiza principalmente en la glándula pineal durante la noche. Las primeras descripciones acerca de la anatomía y función de esta glándula se atribuyen a Herófilo de Calcedonia en el siglo III a.C., el cual le atribuyó la función de regular el flujo del pensamiento. Durante prácticamente 2000 años, la pineal estuvo considerada como un remanente anatómico, sin aparente función biológica, aunque algunos científicos renacentistas, como Descartes, la describieron como la sede del alma.

En el año 1958, Aaron Lerner, un dermatólogo estadounidense, buscando sustancias que pudiesen ser útiles para las enfermedades de la piel como el vitíligo, aisló una sustancia a partir de pineales bovinas, de estructura N-acetil-metoxitriptamina, a la que darían el nombre de melatonina, nombre derivado de “mela” (oscuro) y “tonina” (pues deriva de la serotonina).

Esta nueva sustancia era capaz de tener un fuerte efecto blanqueador sobre la piel de los anfibios a través de la inhibición de la función de la hormona estimulante de melanocitos (MSH). Aunque finalmente esta molécula no tuvo efecto para las enfermedades de la piel, su descubrimiento representó todo un hito en la comprensión de la regulación de los ritmos circadianos [35].

Actualmente la melatonina se clasifica como una hormona que pertenece a un grupo de moléculas llamadas indolaminas, que actúan como neurotransmisores en el Sistema Nervioso.

## 2. Anatomía funcional

La glándula pineal se encuentra situada en el centro del cerebro, orientada anteroposteriormente ubicada sobre el surco que separa los colículos superiores de la pared posterior del tercer ventrículo cerebral. Está bañada por líquido cefalorraquídeo y cubierta por piamadre, que forma una cápsula a través de la cual ingresa un gran número de vasos sanguíneos (el flujo sanguíneo que recibe es el segundo más importante del organismo). Por ello, pertenece al grupo de órganos llamados circunventriculares que carecen de barrera hematoencefálica (BHE) [35].

Es una glándula impar, de color marrón-rojiza, tiene forma de cono de piña y puede llegar a medir en el hombre entre 5 y 10 mm de diámetro, con un peso que no supera los 200 mg. Presenta inervación simpática por fibras originadas en el sistema nervioso central [36].

La glándula pineal suele originarse en el segundo mes de vida intrauterina a partir de la evaginación de las células endodermias que forman parte del revestimiento de los ventrículos cerebrales.

La glándula está dividida en varios lóbulos que contienen dos tipos de células. Por un lado, se encuentran los astrocitos, células gliales y elementos vasculares, y por otro lado está formada por los pinealocitos, que son el componente principal de esta glándula y que son las células donde va a tener lugar la síntesis de melatonina (80%) [37].

### 3. Síntesis, secreción, transporte y eliminación

La función principal de la glándula pineal consiste en secretar la melatonina en grandes cantidades. No obstante, esta hormona también se produce y secreta (aunque en cantidades mucho menores) en otros órganos extra-pineales no endocrinos como en la médula ósea, la retina o el intestino delgado [38,39].

La síntesis de la melatonina depende del núcleo supraquiasmático, que a su vez está sincronizado con el ciclo de luz-oscuridad a través del tracto retinohipotalámico. Durante la noche, el núcleo supraquiasmático se encarga de enviar señales a través de la vía retino-hipotalámico-pineal. El proceso es como se describe a continuación: las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles de la retina captan la presencia o ausencia de luz. En oscuridad, estas células fotorreceptoras envían potenciales de acción hacia el ganglio cervical superior, que a su vez produce noradrenalina (neurotransmisor). Cuando esta hormona se une a los receptores específicos que se encuentran en los pinealocitos, comienza la síntesis de la melatonina (Figura 5).

El triptófano procedente del torrente circulatorio pasa directamente a la mitocondria del pinealocito donde es hidroxilado por una enzima llamada Triptófano-hidroxilasa. El compuesto resultante de esta reacción es el 5-hidroxitriptófano, y se convierte en su gran mayoría en serotonina gracias a una enzima descarboxilasa. A continuación, la serotonina es acetilada por una enzima llamada N-acetiltransferasa y da lugar a N-acetilserotonina. Por último, este metabolito sufre una reacción de metilación por la hidroxí-indol-orto-metiltransferasa (HIOMT) permitiendo finalmente obtener la melatonina (Figura 5).

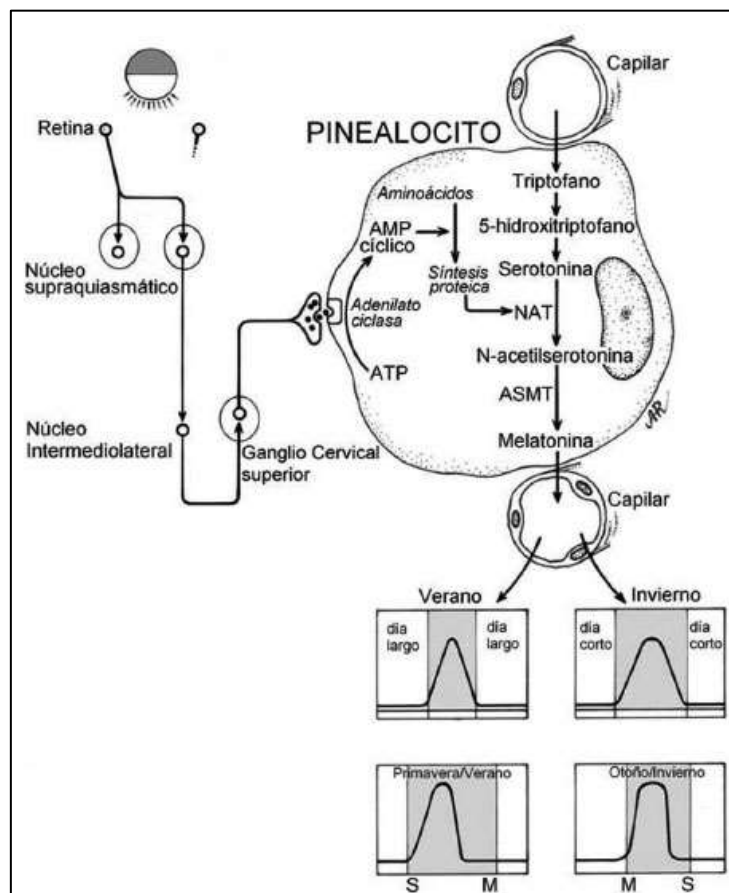


Figura 5. Síntesis de la melatonina

Una vez que la melatonina es liberada a torrente circulatorio, tiene una vida media de 30 minutos aproximadamente y la mayor parte es transportada unida a la albúmina (70%), mientras que el 30% restante viaja libre. Se metaboliza rápidamente en el hígado y se elimina a través de la orina. [40]

Como se puede observar en la figura 5, la síntesis de la melatonina varía en función de la estación. Es decir, en aquellos meses del año en los que hay más horas de luz al día, como en la primavera y en el verano, los niveles de melatonina están disminuidos. Mientras tanto, en los meses de otoño e invierno, al tener menos horas de luz diarias, la síntesis de la melatonina está aumentada en la mayor parte de los mamíferos, incluyendo por supuesto a los seres humanos.

Durante los primeros años de vida, esta hormona se produce en pequeñas cantidades. Al final de la infancia, se alcanzan los máximos niveles en el organismo y a partir de la pubertad, los niveles van descendiendo progresivamente según va aumentando la edad. La pérdida progresiva en la función de la pineal parece estar asociada a la calcificación de la misma (Figura 6).

La síntesis de la melatonina está regulada por el ritmo circadiano de luz-oscuridad que se repite cada 24 horas, que a su vez depende de la información fotoperiódica que como hemos mencionado anteriormente llega a través del tracto retino-hipotalámico. Esta hormona actúa como un reloj biológico y hace que todas las células del organismo se sincronicen siguiendo un patrón circadiano. Por tanto, la luz inhibe la secreción de la melatonina y la oscuridad la estimula, alcanzando un pico máximo sobre las 2:00 horas de la mañana [40].

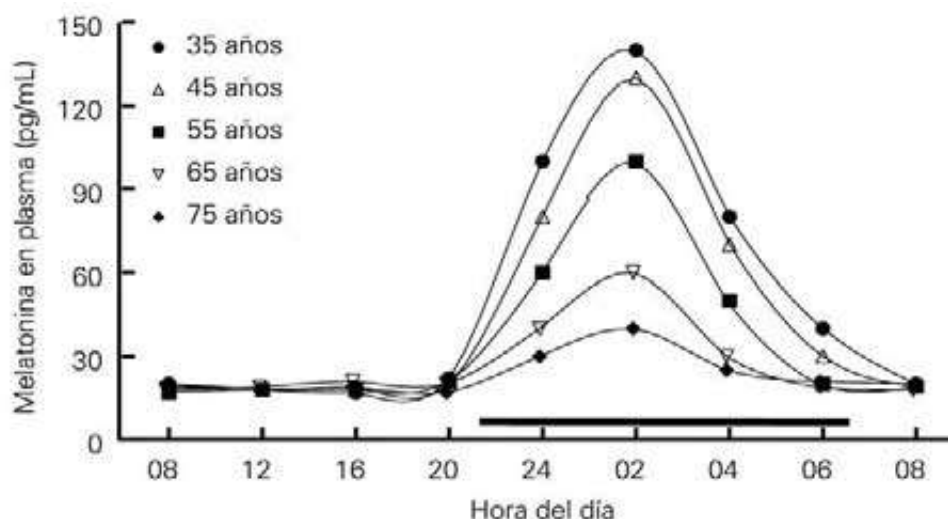


Figura 6. Niveles de melatonina en el plasma según la edad de la población y la hora del día.

#### 4. Mecanismo de acción

La melatonina ejerce su acción a través de una serie de mecanismos que incluyen: unión a receptores de membrana, unión a receptores nucleares, interacción con proteínas citosólicas y acciones a nivel mitocondrial. Tienen especial importancia los mecanismos que dependen de la unión a los receptores específicos que se encuentran en la membrana plasmática de las células en los tejidos diana. Se conocen 3 subtipos de receptores de membrana a los que se une la melatonina:  $MT_1$ ,  $MT_2$  y  $Mel_{1c}$ .

El  $MT_1$  se encuentra en el riñón, la hipófisis y en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, permitiendo a la melatonina que inhiba la activación de las neuronas durante la noche. Actúa a través de la inhibición de la adenilato ciclasa, inhibiendo la producción de AMPc [41]. El  $MT_2$  se

encuentra en la retina, hipotálamo, corteza cerebral y cerebelo y actúa a través de incrementos en los niveles de GMPc y AMPc [41]. Por último, se ha caracterizado el receptor Mel<sub>1c</sub> que de momento sólo se ha identificado en aves, anfibios y peces.

## 5. Funciones generales

Se han descrito diferentes acciones de la melatonina desde diversos contextos biológicos. Estas acciones se suelen clasificar en cinco grandes grupos (Figura 7):



Figura 7. Funciones generales de la melatonina.

En primer lugar, la glándula pineal junto con la melatonina es el nexo indispensable para sincronizar los diferentes ritmos circadianos y circanuales con luz ambiental. De este modo, la melatonina se encarga de mediar el control fotoperiódico de los ritmos reproductores en los mamíferos. En los reptiles y en las aves controla los ritmos termorreguladores y locomotrices. En humanos, se encarga de sincronizar el ritmo sueño-vigilia en individuos que no perciben la luz, en aquellos que presentan insomnio y es capaz de mejorar los trastornos ocasionados por los vuelos transoceánicos (jet-lag), en personas que viajan entre países con distintas franjas horarias.

En segundo lugar, la melatonina es capaz de neutralizar radicales libres del organismo. Esta acción la lleva a cabo tanto de manera directa, neutralizando radicales como el hidroxilo o el anión superóxido o bien de manera indirecta, induciendo la producción de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa e inhibiendo a los enzimas pro-oxidantes como la enzima óxido nítrico sintasa,

En tercer lugar, esta hormona participa estimulando la función inmune activando tanto la inmunidad innata (estimula la producción de células precursoras de macrófagos y granulocitos) como sobre la inmunidad adaptativa (favoreciendo la producción de citocinas en linfocitos y monocitos).

En cuarto lugar, se engloban todas las acciones que se basan en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Así, se ha demostrado que la melatonina inhibe la producción hipotalámica de GnRH y de LH/FSH en la hipófisis, lo que directamente repercute en la síntesis de estrógenos.



Ya por último, en el quinto bloque se encuentran las acciones antitumorales de la melatonina que serán tratadas más en detalle a continuación [37].

## 6. Mecanismos de los efectos antitumorales de la melatonina

Como hemos citado anteriormente, desde el descubrimiento de la melatonina, son numerosas las funciones fisiológicas que se le han atribuido. Entre ellas se pueden destacar, su papel activo en el control de la reproducción estacional, es capaz de eliminar el estrés oxidativo, mejora la inmunidad natural y adquirida en los mamíferos, funciona como un sincronizador del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia regulando fisiológicamente el sueño y por último, las últimas funciones asociadas a la capacidad de prevenir el cáncer [42].

La hipótesis en la que se propuso que la melatonina podría formar parte de los factores etiológicos del cáncer de mama fue propuesta por Cohen y colaboradores en 1978. Estos autores se basaron en numerosos datos indirectos, como por ejemplo, que los países en los que la calcificación de la pineal era más frecuente presentaban mayor incidencia de cáncer de mama. Estos autores propusieron que la inhibición de la producción de GnRH y LH/FSH por parte de la melatonina podría reducir la estimulación de la producción de estrógenos en el ovario y por el contrario, la pérdida de la producción de melatonina llevaría a un estado de hiperestrogenismo que aumentaría la probabilidad de desarrollar tumores mamarios debido a la elevada exposición de la mama a los estrógenos [43].

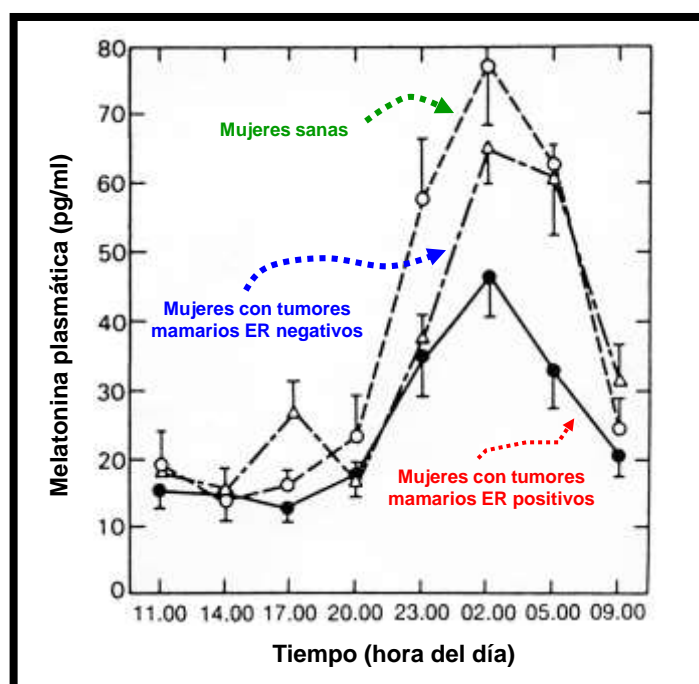


Figura 8. Niveles de melatonina en plasma en pacientes con tumores mamarios positivos y negativos para el receptor de estrógenos en comparación con mujeres sanas (Tomado de Tamarkin et al., 1982).

Unos años después, el mismo grupo de investigación describió que existía una relación inversa entre la melatonina y el cáncer de mama hormono-dependiente, de tal manera que mujeres con adenocarcinomas mamarios positivos para el receptor de estrógenos tenían concentraciones



plasmáticas de melatonina significativamente más bajas (Figura 8) que las mujeres con tumores negativos para el receptor o que las mujeres sanas [44].

Desde entonces, han sido numerosos los trabajos que han relacionado indirectamente a la melatonina con el cáncer mamario. Por ejemplo, se ha comprobado la baja incidencia de este tipo de tumores en las mujeres ciegas [45].

Todas estas evidencias indirectas han estimulado que durante las dos últimas décadas, se hayan llevado a cabo numerosos estudios en los que se ha demostrado que la melatonina posee diferentes propiedades oncostáticas, especialmente en los tumores hormono-dependientes. El papel de la melatonina se ha estudiado en diferentes tipos de neoplasias como, por ejemplo, en tumores mamarios, de ovario, prostáticos, melanomas o sarcomas. Todas las investigaciones han llegado a una conclusión común, y es que la melatonina es capaz de inhibir la proliferación celular y de inducir la apoptosis en las células tumorales [46].

Además, estos estudios han permitido caracterizar multitud de diferentes mecanismos necesarios que han llevado a elucidar las bases de las propiedades antitumorales de esta hormona. La melatonina es capaz de interaccionar con las vías de señalización de estrógenos, inhibe la proliferación de células tumorales, induce la apoptosis, inhibe la angiogénesis, la migración y la formación de metástasis, así como la actividad la telomerasa. También juega un papel importante en la inhibición de la producción de compuestos oxidativos que podrían contribuir al daño en el ADN. Por otra parte, la estimulación del sistema inmune es otro de los mecanismos que forman parte de las propiedades antitumorales de esta hormona.

En lo que se refiere a los tumores mamarios estrógeno-dependientes, se ha demostrado que la melatonina lleva a cabo dos acciones fundamentales: impide la síntesis de estrógenos a nivel ovárico y a nivel del tejido peritumoral, e interfiere con las vías de señalización estrogénicas mediadas por el RE $\alpha$  en el cáncer de mama [47].

## 6.1. Propiedades SERM y SEEM de la melatonina

En el apartado que hemos dedicado anteriormente a la hormonoterapia en el cáncer de mama estrógeno-dependiente, hemos descrito como algunos de los fármacos comúnmente utilizados son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) como puede ser el tamoxifeno, mientras que otros son capaces de inhibir las enzimas necesarias para la síntesis de los estrógenos (SEEMs) como pueden ser los fármacos pertenecientes a los inhibidores de la aromatasa. En los últimos años ha quedado bien establecido que la melatonina es una molécula que presenta ambos tipos de funciones, tanto SERM como SEEM, lo que sugiere su utilidad en el tratamiento de este tipo de tumores; a continuación, describiremos aquellos estudios más significativos que han demostrado estas acciones de la hormona pineal.

### 6.1.1. Propiedades SERM de la melatonina

La mayoría de las investigaciones que han estudiado los efectos antiestrogénicos de la melatonina en las células tumorales, se han llevado a cabo en modelos animales *in vivo*. Los resultados obtenidos en este tipo de experimentos han permitido demostrar que la melatonina actúa como un SERM.

En una investigación llevada a cabo en ratas, se trataron animales hembra jóvenes con agentes carcinógenos como el 7,12-dimetilbenz(a)antraceno (DMBA) o la N-nitrosometilurea que lo que

hacen es provocar en los animales la aparición de adenocarcinomas mamarios. Las ratas que presentaban tumores se subdividieron en dos grupos. El primero de ellos fue sometido a una serie de experimentos cuyo objetivo principal era estimular las acciones de la glándula pineal mediante la privación de la luz (asociada con anosmia, disminución de la ingesta y exposición al frío), antes de administrarles el DMBA. El segundo grupo fue sometido a los mismos experimentos, pero previamente habían sido pinealectomizados. Las ratas pertenecientes al segundo grupo, mostraron una mayor incidencia del cáncer de mama y el tiempo de latencia o tiempo transcurrido entre la administración del DMBA y la aparición del tumor había disminuido respecto al primer grupo de ratas, en las que no se había desarrollado el cáncer después de 140 días de seguimiento tras la administración del DMBA. En el mismo periodo de tiempo, un 70% de las ratas pertenecientes al segundo grupo desarrollaron el tumor.

Como conclusión, se obtuvo que a los animales que se les había administrado melatonina exógena o se había potenciado su función pineal, tenían un mayor tiempo de latencia hasta que aparecía el tumor, menor incidencia de tumores, una reducción en el número y el tamaño del tumor, una menor tasa de crecimiento del tumor, una disminución del estradiol sérico, una disminución de las hormonas gonadotropinas (FSH y LH), y una disminución de los receptores de estrógenos en el tumor [42,48,49].

Cuando se llevó a cabo un experimento similar administrando DMBA a ratas jóvenes hembra que habían sido ovariectomizadas, se comprobó que en ausencia de estradiol, los tumores mamarios disminuían de tamaño. El crecimiento de los tumores sólo ocurría tras la administración de testosterona, que sirve como precursor para que la aromatasa del tejido tumoral y peritumoral la convierta en estradiol, que a su vez estimula el crecimiento de las células epiteliales malignas.

Se comprobó que el crecimiento dependiente de testosterona se eliminaba si a los animales de les trataba con aminoglutetimida (un inhibidor de la aromatasa) o con melatonina. Estos resultados demuestran que la melatonina actúa como un inhibidor específico de los enzimas (aromatasa) que sintetizan estrógenos [50].

En modelos *in vitro*, utilizando cultivos de células MCF-7, una línea celular derivada de adenocarcinoma mamario estrógeno-dependiente, se comprobó que la melatonina es capaz de regular no sólo la aromatasa, sino otras actividades enzimáticas implicadas en la interconversión de esteroides. En concreto, en esa línea celular, la hormona pineal inhibe a la enzima esteroide sulfatasa y ala 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (formadoras de estrógenos activos), mientras que estimula a la enzima estrógeno sulfotransferasa, (que inactiva a los estrógenos por unión a un grupo sulfato [51].

#### 6.1.2. Propiedades SERM de la melatonina

Otra de las formas en las cuales la melatonina se comporta como un antiestrógeno natural es interfiriendo con la actividad del receptor de estrógenos, disminuyendo la expresión del ER $\alpha$  y mediante la inhibición del complejo E2-ER $\alpha$  al elemento de respuesta a estrógenos en los promotores de los genes que responden a estradiol.

El mecanismo de acción puede ser dependiente de un descenso en los niveles de AMPc y estar mediado por la calmodulina, de tal manera que la unión de la melatonina al complejo calcio-calmodulina impide la interacción de esta proteína como el complejo E2-ER $\alpha$  y por lo tanto bloquea la actividad transcripcional del mismo [52].

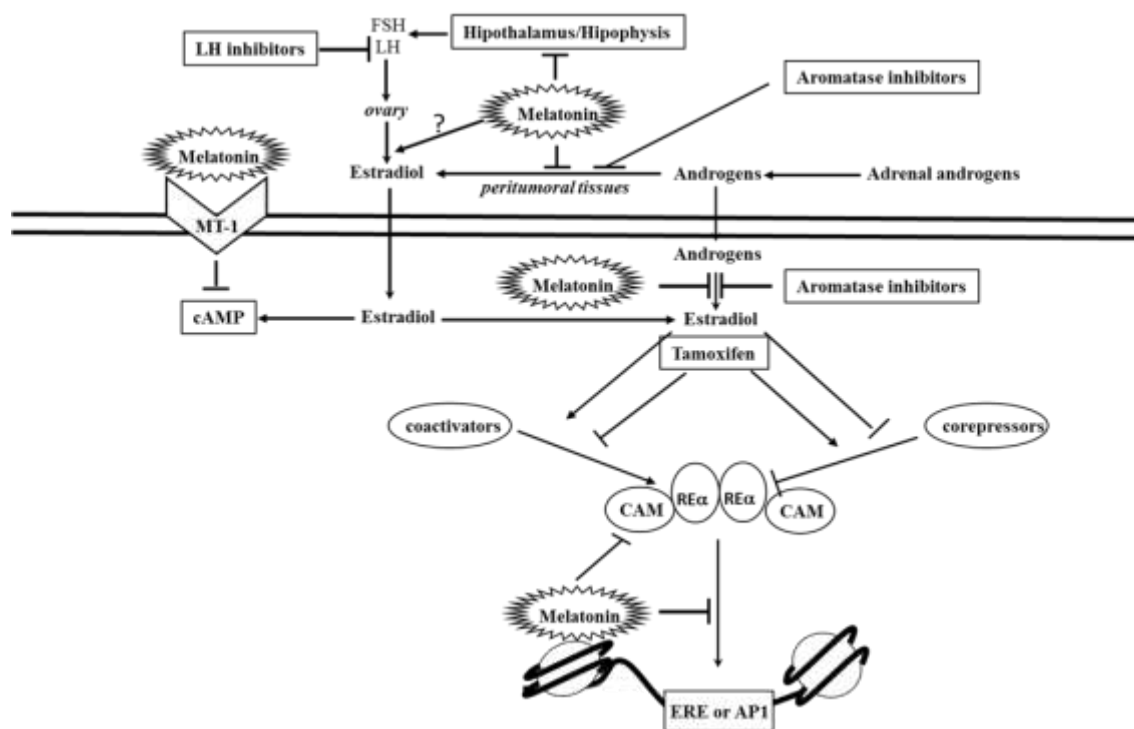


Figura 9. Mecanismos de acción (SEEM y SERM) oncostáticos propuestos para la melatonina en las células tumorales mamarias hormono-dependientes (Tomado de Menéndez-Menéndez y Martínez-Campa, 2018).

En la Figura 9 se representa esquemáticamente los mecanismos de acción de la melatonina sobre la formación de estrógenos (actuando como un SEEM) o sobre la actividad transcripcional mediada por el receptor de estrógenos (actuando como un SEEM) [42].

Además de su acción directa sobre las células epiteliales malignas, la melatonina también lleva a cabo acciones oncostáticas en el tejido peritumoral mamario. En concreto, se ha estudiado el efecto de esta hormona en fibroblastos y células endoteliales co-cultivados con células cancerosas mamarias; la elección de estos tipos celulares para estos estudios radica en que en un tumor mamario, las células más abundantes que rodean a las células cancerosas son precisamente células de tejido adiposo (fibroblastos y adipocitos) y células endoteliales (responsables de la vascularización del tumor). En estos estudios, se comprobó cómo los fibroblastos adyacentes, están influidos por las citoquinas que sintetizan y liberan las células cancerígenas. Además, estas citoquinas regulan la diferenciación de los mismos, y estimulan la expresión génica y la actividad de la aromatasa en ellos. Cuando el experimento se repite en presencia de melatonina, se inhibe la liberación de esas citoquinas a través de la inhibición de la aromatasa [53].

En cuanto a las células endoteliales, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), liberado por las células tumorales, se une a su receptor específico en la membrana de las células endoteliales adyacentes. Como consecuencia, estas células experimentan una serie de cambios, como son un incremento de la proliferación, la migración y la angiogénesis. La melatonina también es capaz de regular los mecanismos de comunicación entre las células endoteliales y las tumorales, disminuyendo los niveles de VEGF y, por tanto, inhibiendo la producción de aromatasa en esas células [53].

Como conclusión a todos estos experimentos, se puede afirmar que la melatonina ejerce funciones antiestrogénicas, antiaromatasa y antiangiogénicas (Figura 10). Por ello, esta hormona se considera como un agente anticancerígeno. Además, podría ser utilizada en la prevención y en el tratamiento del cáncer de mama hormono-dependiente junto con otras terapias [53].

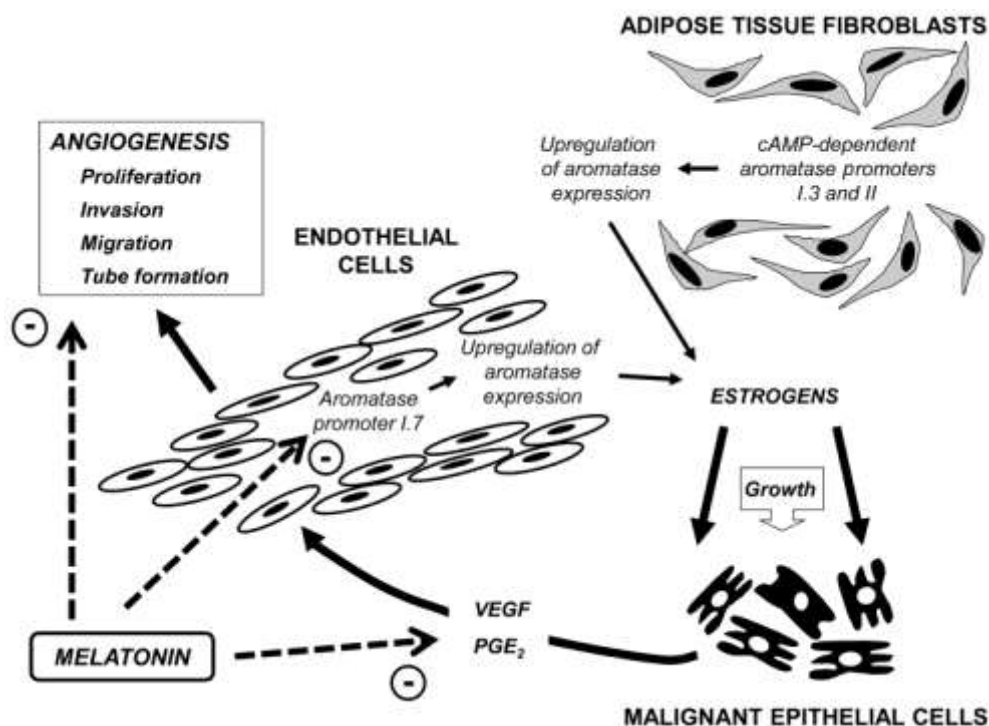


Figura 10. La melatonina es capaz de influir en las interacciones entre las células tumorales y las células peritumorales adyacentes, inhibiendo en último término la producción de estrógenos (Tomado de Cos et al., 2014)

## 6.2. Aplicaciones de la melatonina con la quimioterapia y la radioterapia

Tenemos que dejar bien claro que actualmente, la melatonina solo está indicada en el tratamiento a corto plazo del insomnio en pacientes mayores de 55 años en la práctica clínica. Hasta el momento, no se ha mostrado ningún interés por su inclusión como adyuvante en el tratamiento del cáncer.

En el ámbito oncológico, se han llevado a cabo unos pocos estudios clínicos en los que participaron pacientes con diferentes tipos de tumores malignos en estadios muy avanzados de la enfermedad, con metástasis y/o sin respuesta a los tratamientos de quimioterapia.

Prácticamente la totalidad de ensayos clínicos han sido llevados a cabo por el grupo de Paolo Lissoni, del servicio de oncología del hospital de San Genaro, en Monza, Italia. La conclusión de todos ellos es que los pacientes que además de recibir el tratamiento de quimioterapia convencional son tratados además con melatonina presentan una mejora en la calidad de vida, una mejora en la esperanza de vida (principalmente debido a una menor tasa de efectos secundarios derivados de la quimio), y a nivel molecular, se pudo comprobar como disminuían los niveles de VEGF en sangre. Cabe destacar que dentro del grupo de pacientes tratados con melatonina, se pudo observar un porcentaje importante de tumores en los cuales el crecimiento tumoral se detuvo, o incluso el tumor regresó [54].

Se han llevado a cabo multitud de estudios *in vitro*, combinando melatonina con agentes comúnmente utilizados en quimioterapia, como el docetaxel o la doxorubicina, o en combinación con la radioterapia. Así, se ha demostrado que la melatonina aumenta la radiosensibilidad de las células tumorales en la mama tras la aplicación de ésta. Cuando se administra la melatonina una semana antes de la sesión de radioterapia, las células cancerígenas aumentan su sensibilidad a las radiaciones ionizantes. Es decir, la proliferación de las células malignas disminuye, se detiene el ciclo celular y se modulan proteínas involucradas en reparación del ADN. La p53 es una proteína que se encuentra elevada cuando se administra radioterapia, y que aumenta aún más si se administra melatonina. Por ello, esta proteína se encarga de inhibir la actividad de la aromatasa. En conclusión, la sensibilidad de las células cancerígenas a las radiaciones tiene lugar tras la administración de la melatonina [42]. En combinación con los agentes quimioterapéuticos, se ha demostrado que la administración de melatonina estimula la apoptosis de las células tumorales, inhibe la proliferación, invasión, angiogénesis y formación de metástasis. En algunas líneas celulares resistentes a un determinado agente de quimioterapia, la administración de melatonina consigue revertir la resistencia haciendo a las células sensibles de nuevo al fármaco [42].

## ¿SE CONSIDERA LA LUZ UN AGENTE CARCINÓGENO EN EL CÁNCER DE MAMA?

Como ya hemos expuesto anteriormente, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente que se diagnostica en las mujeres. Aproximadamente, uno de cada cuatro cánceres que se diagnostican en todo el mundo se localiza en la mama. Se trata del cáncer más común en 154 países de los 185 que están incluidos en la encuesta de Globocan.

Además, como se ha dicho con anterioridad, existen algunos estudios que han planteado que las alteraciones del patrón luz-oscuridad son un factor de riesgo en este tipo de cáncer. Si observamos una foto del planeta tierra durante la noche, se puede observar que en los países donde más cantidad de luz hay, es donde se encuentran la mayoría de los casos diagnosticados de cáncer de mama. Es decir, este hecho hace pensar en la posibilidad de que la luz es un posible agente carcinógeno que está implicado en el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, en la actualidad existen pocos estudios que permitan conocer con exactitud cuál es el papel que ejerce la exposición a la luz durante la noche, en personas con riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Parece ser, a tenor de los trabajos revisados en esta memoria, que el nexo de unión entre el cáncer mamario hormono-dependiente y la contaminación lumínica podría ser una reducción en los niveles de melatonina endógena nocturna. Las mujeres que están sanas mantienen durante el día unos niveles de melatonina bajos. A partir de las 20:00 horas de la tarde, los niveles de esta hormona comienzan a aumentar hasta que alcanzan su pico máximo a las 02:00 de la mañana. A partir de esta hora, los niveles van descendiendo poco a poco y así sucesivamente durante un ciclo continuo de 24 horas. En mujeres con tumores RE positivos, el ciclo se comporta de la misma manera, pero los niveles de melatonina se encuentran mucho más disminuidos (Figura 8).

Si una persona está expuesta durante la noche a luz artificial, la vía retinohipotalámica no envía señales a la glándula pineal, y ésta no secreta los niveles adecuados de melatonina. Por este motivo, el sujeto implicado en esta actividad tendrá mayor riesgo de padecer cáncer de mama ya que la melatonina posee actividad oncostática y la exposición a esta luz disminuye la síntesis de melatonina. Además, cuanto más potente sea el foco de luz, más disminuidos estarán los niveles de esta hormona.

En el año 2001, se llevó a cabo un ambicioso estudio en el que se enroló a cerca de 80.000 mujeres que trabajaban a turnos; los resultados establecieron una relación entre el trabajo nocturno (exposición a luz artificial) y el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un grupo de enfermeras pre-menopáusicas que llevaban más de 20 años trabajando en este turno. Los resultados concluyeron que estas mujeres tenían un riesgo del 36% mayor de padecer cáncer de mama en comparación con aquellas que nunca habían trabajado durante la noche y que, por tanto, no había sufrido alteraciones en su ciclo luz-oscuridad [55]. Otros grupos de investigación han llevado a cabo estudios en diferentes partes del mundo con la conclusión de que la contaminación lumínica está asociada a un riesgo mayor de desarrollar cáncer hormono-dependiente (mama, ovario y próstata) [42]. Por todo ello, se puede deducir que existe una relación entre la privación de la oscuridad por las noches, la síntesis de la melatonina y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Si una mujer está expuesta a la luz durante la noche, el ciclo circadiano que se encarga de regular la melatonina está alterado y no se secretan los niveles adecuados de esta hormona. Además, la disminución de melatonina conlleva un aumento de producción de estrógenos que están considerados como agentes carcinógenos, también aumentarían el riesgo de padecer cáncer de mama.

Esta hipótesis ha sido probada en un experimento con ratas a las que se les indujo la formación de tumores mamarios hormono-dependientes con DMBA. Las ratas se dividieron en grupos, uno de los cuales fue sometido a un patrón de luz/oscuridad total de 12 horas en alternancia, mientras que los otros tres grupos se sometieron: el primero a luz continua las 24 horas del día, el segundo vio interrumpida la oscuridad en mitad de la noche durante media hora, y el tercero, mantuvo una iluminación tenue durante toda la noche (el equivalente a una persiana abierta con las luces de la ciudad entrando en la habitación). De manera llamativa, los tumores mamarios de los animales de estos tres grupos crecieron más rápidamente que el grupo control (Figura 11) [56].

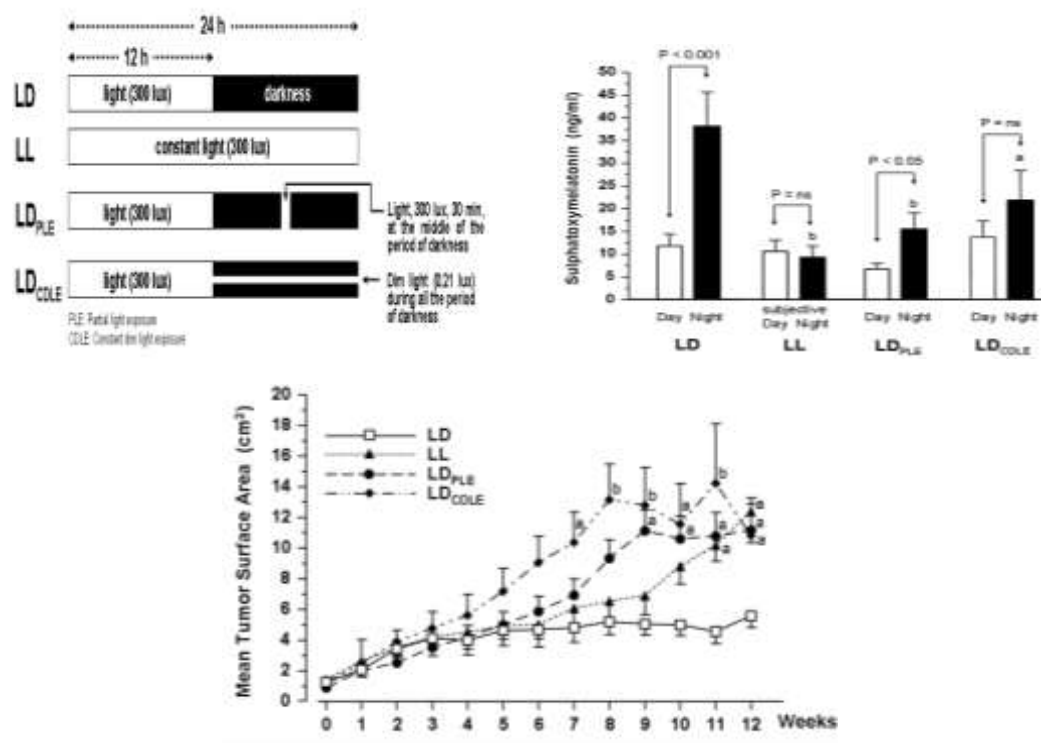


Figura 11. La contaminación lumínica durante la noche acelera el crecimiento de los tumores mamarios inducidos en ratas en paralelo a una disminución de los niveles de melatonina nocturnos.

## CONCLUSIONES

La melatonina es una hormona que se secreta por la glándula pineal. Su función principal consiste en regular los ritmos circadianos junto con la luz ambiental. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado varios trabajos que han concluido que, esta indolamina tiene efectos oncostáticos en diferentes neoplasias malignas. Concretamente, en esta revisión bibliográfica se ha estudiado los efectos que tiene en el cáncer de mama hormono-dependiente, una enfermedad que en la actualidad está considerada como la primera causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Además, durante los últimos años, se han llevado a cabo una serie de investigaciones que explican los mecanismos de acción de la melatonina en la prevención y en el tratamiento junto con otras terapias del cáncer de mama.

De este modo, se han descrito dos acciones antiestrogénicas sobre los tumores mamarios. Por un lado, la melatonina se comporta como un modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) al interactuar con el receptor estrogénico, y por otro lado, actúa inhibiendo la actividad de las enzimas implicadas en la formación de estrógenos actuando como un modulador selectivo de enzimas estrogénicas (SEEM). Otros mecanismos a través de los cuales, la melatonina puede disminuir el tumor mamario son: inhibiendo la proliferación y la metástasis de las células tumorales, eliminando radicales libres del organismo, inhibiendo la angiogénesis o la actividad de la telomerasa. Cualquier estímulo que inhiba la secreción de la melatonina, principalmente la exposición de la luz durante la noche contribuirá en el riesgo de que se desarrolle el cáncer de mama, ya que no se secretaría la hormona pineal correctamente y no podría ejercer su acción oncostática ante un tumor.

A pesar de la existencia de varios ensayos clínicos, la cantidad de éstos es insuficiente para poder aplicar estos resultados a la práctica clínica diaria con mujeres enfermas de cáncer de mama. Es decir, los estudios no están consolidados completamente. Sin embargo, todos los estudios llegan a la misma conclusión, y es que la melatonina es capaz de mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir los efectos secundarios de la quimioterapia, sensibilizar a las células tumorales ante la radioterapia y prolongar la vida de los pacientes con metástasis. Por estas razones, es necesario el desarrollo de más ensayos para poder definir exactamente los beneficios que muestra la melatonina en el tratamiento del cáncer de mama.

La enfermería tiene un papel muy importante en todo este proceso. Su función consiste en informar a las mujeres enfermas sobre los distintos factores de riesgo, los modelos de prevención que existen en la actualidad, y los tipos de tratamiento a los que pueden acceder según las características generales de la enfermedad y el estadio del tumor. El objetivo de este colectivo profesional, es ayudar y proporcionar unos cuidados de calidad para que las mujeres se sientan lo más satisfechas posibles. En un futuro, las enfermeras/os deberían dar información sobre la melatonina y sus posibles efectos oncológicos respecto al cáncer, dejando claro que no existe ningún estudio que afirme que tomar suplementos de esta hormona puede ser perjudicial para la salud. Además, deberían explicar la relación entre la luz ambiental nocturna y la síntesis de esta hormona, considerando la luz como un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer (2012). Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>. Acceso el 19 de enero, 2019.

[2] Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control (2012). Introducción. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/> . Acceso el 19 de enero, 2019.

[3] Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control (2012). Carga de cáncer de mama. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html> . Acceso el 19 de enero, 2019.

[4] Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama. Epidemiología y y factores de riesgo (2017). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2> . Acceso el 19 de enero, 2019.

[5] International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Spain source: Globocan (2018). Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> . Acceso el 19 de enero, 2019.

[6] González A, Gónzalez MJ. Los programas de detección precoz del cáncer de mama en España. *Psicooncología*. 2007;2-3(4):249-263

[7] Observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de mama en cifras. Incidencia y mortalidad. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiODM1MDY4YzEtZTQ3OS00YjUyLTliYjgtYjk3MMDMxOTY3M2MzliwidCI6ImJjYTNjYjJlTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOiJh9>. Acceso el 19 de enero, 2019.

[8] Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. Salud Pública Mex 2011;(53):420-429.

[9] Velilla Contreras M, Shum Tien J, Ávila Cárdenas J, Arosemena R. Cáncer de mama en el varón: a propósito de dos casos. *Dermatología CMQ* 2018;16(2):138-141.

[10] Ibáñez G, Calderón ME, Márquez D. Cáncer de mama en hombres: Situación actual a nivel mundial y nacional. Unidad de Patología Mama-Complejo Hospitalario San José. Santiago, Chile. Rev. Chilena de Cirugía. 2011; 63 (1): 95-101.

[11] Pérez Zumano SE, Sandoval Alonso L, Tapia Martínez H. Factores de riesgo para cáncer de mama. Revisión de la literatura: Rol potencial de Enfermería. Revista enfermería Universitaria ENEO-UNAM. 2009;6(3): 21-25.

[12] Asociación Española Contra el Cáncer. Causas y factores de riesgo en el cáncer de mama. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/prevencion/factores-riesgo-cancer-mama>. Acceso el 22 de enero, 2019.

[13] Macizo Cervantes E, Mendoza Flores, LE. Conocimiento de los factores de riesgo y medidas preventivas del cáncer de mamas en mujeres adultas. Hospital II Huamanga. [tesis doctoral] [Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2018.

[14] Oliva Anaya C, Cantero Ronquillo HA, García Sierra J. Dieta, obesidad y sedentarismo como factores de riesgo del cáncer de mama.



- [15] Stephenson G, Rose D. Breast Cancer and Obesity: An Update. *Nutrition and Cancer* 2003; 45(1):2-17.
- [16] McTiernan A, Gralow J, Talbott L. Breast Fitness. An optimal Exercise and Health Plan for Reducing Your Risk of Breast Cancer. New York, St. Martin's Press, 2000:16-17.
- [17] Julio V, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Prensa Médica Latinoamericana*. 2011 ISSN 0250-3816. *Arch Med Interna* 2011; XXXIII (1):11-14.
- [18] Peiró Salas, R. Evidencias sobre la prevención del cáncer. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Valencia. *Rev Esp Sanid Penit* 2013;15:66-75.
- [19] Bernard-Marty C, Lebrun F, Awada A, Piccart MJ. Monoclonal Antibody-Based Targeted Therapy in Breast Cancer: Current Status and Future Directions. *Drugs*. 2006; 66(12):1577-1591.
- [20] Sardiñas Ponce R. Autoexamen de mama: un importante instrumento de prevención del cáncer de mama en Atención Primaria de Salud. *Policlínico Universitario Rampa*. Municipio de Boyeros, Ciudad de la Habana.
- [21] Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/0.
- [22] Saha T, Makar S, Swetha R, Gutti G, Shingh Sk. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. *European journal of medicinal Chemistry*. 2019; (177): 116-143.
- [23] Espinós J, Reyna C, de la Cruz S, Olier C, Hernández A, Fernández Hidalgo O, et al. Tratamiento hormonal del cáncer de mama. *Rev Med Univ Navarra*. 2008; 52(1): 40-48.
- [24] Sánchez R, Schneider E, Martínez G, Fonfach C. Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. Chile. 2008; 22:55-63.
- [25] Instituto Nacional del cáncer. Biopsia de ganglio linfático centinela. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion/hoja-informativa-ganglio-centinela> . Acceso el 24 de mayo, 2019.
- [26] Montero A, Hervás A, Morera R, Sancho S, Corona JA et al. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. 2005; 28 (3): 147-156.
- [27] Sánchez Ruiz E. Últimos avances en el tratamiento del cáncer de mama. [Trabajo Fin de Grado] Madrid, Universidad Complutense. 2015.
- [28] American Cancer Society. Terapia hormonal para el cáncer de seno. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/terapia-hormonal-para-el-cancer-de-seno.html>. Acceso el 25 de mayo, 2019.

- [29] Sociedad Española de Oncología Médica. Hormonoterapia o tratamiento hormonal. Disponible en: <https://seom.org/163-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/hormonoterapia>. Acceso el 25 de mayo, 2019.
- [30] Terán Dávila J, Teppa Garrán AD. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología. *Ginecol Obstet Mex*. 2005 Aug;73(8):424-35.
- [31] Fernández-Santander A, Tejerina Gómez A, Tejerina Bernal A, Gómez-Gallego F, et al. Aspectos farmacogenéticos en el tratamiento del cáncer de mama con Tamoxifeno. Fundación Tejerina. Colección Docencia Universitaria. Madrid. 2007.
- [32] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295(23):2727–2741.
- [33] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prevention Research* 2010; 3(6):696-706.
- [34] Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncology* 2015; 16(1):67-75.
- [35] Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ. La melatonina. *Investigación y ciencia*. 2007: 30-38.
- [36] García Porrero J, Hurlé J. Anatomía Humana. Mc GrawHill. 2005. 14: 566,567.
- [37] Álvarez Sariego S. Glándula Pineal y Melatonina. 2010.
- [38] Tan Dx, Manchester Lc, Reiter RJ, Qi WB, Zhang M, Weintraub ST et al. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1472 (1-2): 206-214.
- [39] Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002; 47(10): 2236-2248.
- [40] Escames G, Acuña-Castroviejo D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. Instituto de Biotecnología. Centro de Investigación Biomédica. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. España. *Revista de neurología* 2009; 48 (5): 245-254.
- [41] Hill SH, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, et al. Melatonin: an inhibitor of breast Cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2015; 22(3): 183-204.
- [42] Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C. Melatonin: an anti-tumor agent in hormone-dependent cancers. *International journal of endocrinology*. 2018. doi: 10.1155 / 2018/3271948.
- [43] Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. 1978; 2(2094): 814-6.

- [44] Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, DeMoss E, Cohen M, et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. 1982; 216(4549): 1003-5.
- [45] Flynn-Evans EE, Stevens RG, Tabandeh H, Schernhammer ES, Lockley SW. Total visual blindness is protective against breast cancer. 2009; 20(9): 1753-6. Doi: 10.1007/s10552-009-9405-0.
- [46] Mediavilla, M.D, Sánchez Barceló E.J, Tan D.X, Manchester L, Reiter R.J. Basic mechanism involved in the anti-cancer effects of Melatonin. *Curr Med Chem* 2010; 17, 4462-4481.
- [47] Cos S, González A, Martínez-Campa C, Mediavilla M.D, Alonso-González C, Sánchez Barceló E.J. Estrogen-signaling pathway: A link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. Elsevier. *Cancer Detection and Prevention* 2006; 30: 118-128.
- [48] Cos S, Bardasano JL, Mediavilla MD, Sánchez Barceló EJ. Pineal gland in rats with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors subjected to manipulations known as enhancers of pineal actions. 1989; 4(2): 235-9.
- [49] Cos S, Sánchez Barceló EJ. Melatonin and mammary pathological growth. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 133-170.
- [50] Cos S, González A, Güezmes A, Mediavilla MD, Martínez-Campa C, Alonso-González C et al. Melatonin inhibits the growth of DMBA-induced mammary tumors by decreasing the local biosynthesis of estrogens through the modulation of aromatase activity. 2006; 118(2): 274-8
- [51] González A, Cos S, Martínez-Campa C, Alonso-González C, Sánchez- Mateos S, Mediavilla MD, et al. Selective estrogen enzyme modulator actions of melatonin in human breast cancer cells. 2008; 45(1): 86-92. Doi: 10.1111/j. 1600-079X.2008.00559.x.
- [52] del Río B, García Pedrero JM, Martínez-Campa C, Zuazua P, Lazo PS, Ramos S. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor Alpha via calmodulin. 2004; 249(37): 38294-302.
- [53] Cos S., Álvarez-García V., González A., Alonso-González C. and Martínez-Campa C. (2014). Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review). *Oncology Letters*. 8: 487-492.
- [54] Cos S., Álvarez-García V., González A., Alonso-González C. and Martínez-Campa C. (2014). Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review). *Oncology Letters*. 8: 487-492.
- [55] Lissoni P, Barni S, Mandala M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999; Nov;35(12): 1688-92.
- [56] Schernhammer E. S., Laden F., Speizer F. E., et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(20):1563–1568. doi: 10.1093/jnci/93.20.1563.